

METHOD FOR PRODUCING A MEDICAMENT

Patent number: DE19945155
Publication date: 2001-06-28
Inventor: REUTER MARTIN (DE); SCHUNK GUSTAV (DE)
Applicant: MEDSYM AERZTESERVICE INFORMATI (DE)
Classification:
- international: A61J3/10; B30B11/00; A61K9/20
- european: A61M15/00D, B30B11/02B
Application number: DE19991045155 19990921
Priority number(s): DE19991045155 19990921

Also published as:

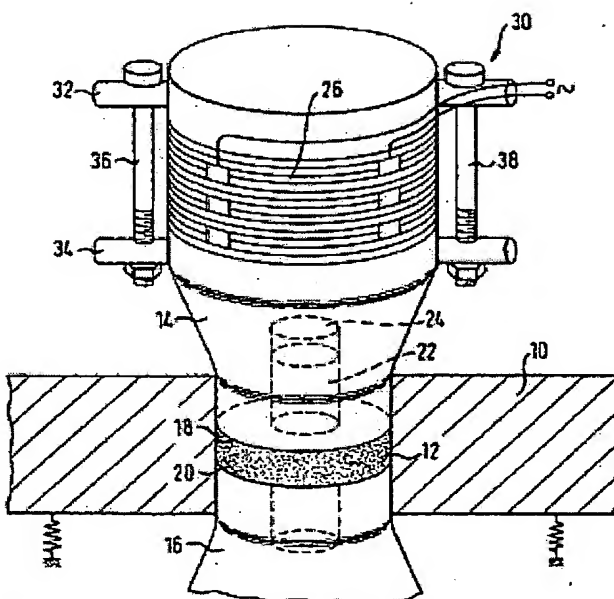


WO0121388 (A1)

Abstract not available for DE19945155

Abstract of correspondent: **WO0121388**

According to the inventive method for producing a medicament, powder is introduced into a press mould (10), the powder is pressed and the moulding is then removed from the press mould. The mould stamp (14, 16) of the device is caused to vibrate.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 45 155 A 1**

⑤① Int. Cl. 7:
A 61 J 3/10
B 30 B 11/00
A 61 K 9/20

②① Aktenzeichen: 199 45 155.9
②② Anmeldetag: 21. 9. 1999
④③ Offenlegungstag: 28. 6. 2001

U 46.260

DE 199 45 155 A 1

⑦① Anmelder:
MEDSYM Ärzteservice - Informations- und
Veranstaltungsdienst GmbH, 82178 Puchheim, DE

⑦④ Vertreter:
Manitz, Finsterwald & Partner GbR, 80538 München.

⑦② Erfinder:
Reuter, Martin, 85221 Dachau, DE; Schunk, Gustav,
81739 München, DE

⑤⑤ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

DE 30 01 816 C2
EP 07 85 860 B1
WO 93 24 165 A1

JP Patent Abstracts of Japan:

57022899 A.;
08257798 A.;
06023596 A.;
05057491 A.;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Verfahren zur Herstellung eines Medikaments

⑤⑦ Zum Herstellen eines Medikamentes wird Pulver in
eine Preßform gebracht, wobei das Pulver gepreßt und
der Preßling anschließend aus einer Preßform entfernt
wird. Der Preßstempel der Vorrichtung wird in Schwin-
gungen versetzt.

DE 199 45 155 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Medikamentes, insbesondere eines Inhalationsmedikamentes, in Form eines aus mikronisiertem Pulver gepreßten Medikamentenkörpers, von dem bei der Applikation mit Hilfe einer Abtragemittel aufweisenden Dosiereinrichtung lungengängige Inhalationspartikel abgetragen werden. Bei dem Verfahren wird das Pulver, das beispielsweise aus einer Mischung von Wirkstoff und Trägerstoff bestehen kann, in eine Preßform eingebracht, das Pulver wird anschließend gepreßt und der Preßling wird aus der Preßform entfernt.

Aus der EP 0 785 860 B1 ist ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Inhalationsmedikamentes bekannt, bei dem das Gefüge des Arzneistoffvorrats durch Aufbringen eines radialen Preßdrucks von außen auf einen im Zentrum des Arzneistoffvorrats positionierten Kern hergestellt wird. Mit einem solchen Herstellungsverfahren lassen sich Medikamentenkörper erzeugen, die eine außerordentlich gleichmäßige Dichteverteilung aufweisen. Hierbei wurde in axialer Richtung des Medikamentenkörpers, d. h. in Abtragerichtung, ein Dichtegradient von nicht mehr als 0,05% und in radialer Richtung ein Gradient von nicht mehr als 0,3% gemessen. Ein geringer Dichtegradient in axialer Richtung ist für eine gleichmäßige Dosiergenauigkeit ausschlaggebend, da der Medikamentenkörper in axialer Richtung abgetragen wird. Ein geringer Dichtegradient in radialer Richtung des Medikamentenkörpers ermöglicht eine hohe Ausbeute, was insbesondere teureren Wirkstoffen vorteilhaft ist.

Ein Aerosolgenerator zum Erzeugen von lungengängigen Partikeln mit einem verfestigten Medikamentenkörper ist aus der WO 93/24165 bekannt. Auf diese Veröffentlichung wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen und deren Inhalt wird durch Bezugnahme zum Gegenstand der vorliegenden Anmeldung gemacht.

Mit dem in der EP 0 785 860 B1 beschriebenen Verfahren lassen sich Medikamentenkörper mit einer außerordentlich gleichmäßigen Dichteverteilung herstellen. Allerdings ist dieser Herstellungsprozeß im Gegensatz zu herkömmlichen Kompaktierungsverfahren, beispielsweise mit Hilfe von Rundläufer- oder Exzenterpressen, vergleichsweise aufwendig.

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung eines Medikamentenkörpers zu schaffen, der eine möglichst homogene Dichteverteilung aufweist und der kostengünstig herstellbar ist.

Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt durch die Merkmale des Anspruchs 1 und insbesondere dadurch, daß das Pressen mit Hilfe mindestens eines Preßstempels erfolgt, der während des Pressens in Richtung der Preßform in Schwingungen versetzt wird.

Erfindungsgemäß wird ein an sich bekanntes uniaxiales Preßverfahren so modifiziert, daß der Preßstempel während des Preßvorgangs in Schwingungen versetzt wird, um die Reibungskräfte zwischen der Preßform und dem Pulver zu reduzieren. Bei herkömmlichen uniaxialen Preßverfahren treten mit zunehmender Verdichtung hohe Reibungskräfte zwischen der Preßform und dem Pulver auf (sogenannte Wandreibung), die einer Verdichtung des Pulvers erheblichen Widerstand entgegensetzen. Dieser unerwünschte Effekt ist um so ausgeprägter, je größer die Höhe des Preßlings im Verhältnis zu seinem Durchmesser ist. Mit dem erfindungsgemäßen Preßverfahren wird der Preßstempel während des Preßvorgangs vibriert, wodurch die Wandreibung zwischen der Pulverschüttung und der Preßform minimiert wird. Hierdurch ergibt sich bei dem vollständig kompaktier-

ten Medikamentenkörper eine außerordentlich homogene Dichteverteilung sowohl in axialer wie auch in radialer Richtung, was bei herkömmlichen axialen Preßverfahren nicht der Fall ist.

Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind in der Beschreibung, den Figuren sowie den Unteransprüchen beschrieben.

Nach einer ersten vorteilhaften Ausführungsform kann das Pressen durch zwei koaxial angeordnete Preßstempel erfolgen, zwischen denen die Preßform angeordnet wird, wobei die Preßstempel in gleichphasige Schwingungen versetzt werden. Bei dieser Ausführungsform wird unter Verwendung einer sogenannten schwimmenden Matrice der Preßvorgang durchgeführt, wobei der oben liegende wie auch der unten liegende Preßstempel während des Preßvorgangs gleichphasig in Schwingung versetzt werden. Die Schwingungserzeugung trägt somit nicht zum eigentlichen Preßvorgang bei, reduziert jedoch die Wandreibung zwischen Pulver und Preßform auf ein Minimum, da das Pulver innerhalb der Preßform hin und her bewegt wird.

Auf vorteilhafte Weise können die Schwingungen durch ein Piezoelement erzeugt werden, wobei es besonders vorteilhaft ist, wenn die Schwingungen im Inneren des Preßstempels erzeugt werden.

Nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können die Schwingungen eine Frequenz in kHz-Bereich aufweisen, beispielsweise in der Größenordnung 10 kHz.

Ein Preßstempel zur Anwendung in dem erfindungsgemäßen Verfahren weist einen im wesentlichen zylindrischen Grundkörper auf, der mit mindestens einem Piezoelement versehen ist, um den Preßstempel in axiale Schwingungen zu versetzen. Hierbei ist es besonders vorteilhaft, wenn das Piezoelement scheibenförmig und in den Preßstempel integriert ist, da hierdurch eine besonders gute Schwingungsübertragung verwirklicht werden kann. Auch ist es vorteilhaft, das Piezoelement durch einen Spannanker vorzuspannen. Hierdurch können die im Inneren des Piezoelementes auftretenden Zugkräfte beschränkt werden, um das Piezoelement nicht zu zerstören.

Nach einer weiteren Ausbildung der Erfindung verfügt sich der Preßstempel in Richtung seiner Preßfläche in seinem Durchmesser. Hierdurch läßt sich im Resonanzfall der Hub im querschnittsverringerten Bereich, d. h. im Bereich der Preßfläche, erhöhen.

Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung rein beispielhaft anhand einer vorteilhaften Ausführungsform und unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen beschrieben. Es zeigen:

Fig. 1 eine Querschnittsansicht einer Preßvorrichtung gemäß der Erfindung; und

Fig. 2 einen Preßstempel gemäß der Erfindung.

Fig. 1 zeigt einen Querschnitt durch eine Preßvorrichtung mit einer federnd gelagerten Preßform 10, in der ein im dargestellten Ausführungsbeispiel kreiszylindrisch ausgebildeter Hohlraum 12 vorgesehen ist. Von der Oberseite sowie von der Unterseite der Preßform 10 ist jeweils ein Preßstempel 14 und 16 in den Hohlraum 12 eingesetzt, wobei sich zwischen den Preßflächen 18 und 20 der Preßstempel 14 und 16 das zu kompaktierende Pulver befindet. Wie die rechte Darstellung in Fig. 1 veranschaulicht, werden beim Preßvorgang sowohl der obere Preßstempel 14 wie auch der untere Preßstempel 16 in gleichphasige Schwingungen versetzt, um die Wandreibung zwischen dem Pulver und der Preßform 10 zu minimieren. Durch das Vibrieren der beiden Preßstempel 14 und 16 wird somit kein zusätzlicher Preßdruck aufgebaut. Vielmehr wird das Pulver während des Preßvorgangs innerhalb der Preßform hin und her bewegt.

Fig. 2 zeigt eine Ansicht einer weiteren Ausführungsform

der Erfindung, wobei verglichen zu Fig. 1 für gleiche Teile gleiche Bezugszeichen verwendet werden.

Bei der in Fig. 2 dargestellten Ausführungsform einer Preßvorrichtung ist wiederum eine Preßform 10 mit einem kreiszylindrischen Hohlraum vorgesehen, die federnd gelagert ist. Von oben und von unten sind Preßstempel 14 und 16 in den Hohlraum eingeführt, um dazwischen das mikronisierte Pulver zu pressen.

Bei dieser Ausführungsform werden Ringtabletten gepreßt und zu diesem Zweck ist ein stabförmiger Preßkern 22 vorgesehen, der koaxial zur Mittelachse der beiden Preßstempel 14 und 16 verläuft. Der Preßkern 22 ist an dem unteren Preßstempel 16 befestigt und im oberen Preßstempel 14 ist ein zylindrischer Hohlraum 24 vorgesehen, in dem der Preßkern 22 beim Preßvorgang aufgenommen wird.

Die beiden Preßstempel 14 und 16 sind jeweils mit Piezoelementen 26 versehen, die als Schwingungserzeuger dienen. Bei dem dargestellten Ausführungsbeispiel ist ein Stapel aus mehreren scheibenförmigen Piezoelementen 26 in den Preßstempel 14 integriert, so daß die Schwingungen im Inneren des Preßstempels erzeugt werden können.

Wie die Fig. 1 und 2 verdeutlichen, weisen die Preßstempel 14 und 16 einen Bereich größeren Durchmessers und einen Bereich kleineren Durchmessers auf, wobei zwischen diesen beiden Bereichen ein sich verjüngender Abschnitt vorgesehen ist. Der Stapel 26 aus Piezoelementen ist in den Abschnitt des Preßstempels mit größerer Querschnittsfläche integriert. Die jeweilige Preßfläche 18 und 20 begrenzt demgegenüber den Abschnitt der Preßstempel, der eine verringerte Querschnittsfläche aufweist.

Um die im Inneren des Stapels 26 aus Piezoelementen auftretenden Zugspannungen zu begrenzen, ist ein Spannanker 30 vorgesehen, der im dargestellten Ausführungsbeispiel aus zwei Querbolzen 32, 34 besteht, die durch zwei Schraubbolzen 36 und 38 miteinander verspannt sind. Es versteht sich, daß die Darstellung des Spannankers 30 nur schematisch ist und daß hier jede geeignete andere Ausführungsform Anwendung finden kann. Beispielsweise könnte der Spannanker auch durch zwei Stirnplatten zu beiden Seiten des Stapels 26 gebildet werden, die miteinander verspannt werden.

Auch der in Fig. 2 nicht vollständig dargestellte Preßstempel 16 ist in seinem Abschnitt mit vergrößerter Querschnittsfläche in gleicher Weise mit einem Stapel 26 aus Piezoelementen und entsprechendem Spannanker 30 versehen.

Zum Herstellen eines Inhalationsmedikamentes aus mikronisiertem Pulver wird zunächst das Pulver in den Hohlraum 12 der Preßform 10 eingebracht. Bei dem Pulver kann es sich um reinen Wirkstoff oder um eine Mischung aus Trägerstoff und Wirkstoff handeln, wobei als Trägerstoff üblicherweise Lactose Anwendung findet. Beim Einbringen des Pulvers in den Hohlraum 12 ist der untere Preßstempel 16 bereits in den Hohlraum 12 eingefahren, so daß er diesen nach unten verschließt. Nachdem die erforderliche Pulvermenge in den Hohlraum 12 eingebracht ist, wird der obere Preßstempel 14 ebenfalls in den Hohlraum 12 der Preßform 10 bewegt. Anschließend wird auf die beiden Preßstempel 14 und 16 der erforderliche Preßdruck aufgebracht, der in der Größenordnung von etwa 50 bis 500 MPa liegt.

Während des Aufbringens der Preßkraft wird an die Piezoelemente der Stapel 26 eine elektrische Wechselspannung derart angelegt, daß die Stapel 26 der beiden Preßstempel 14 und 16 gleichphasig in Schwingungen versetzt werden (vgl. Fig. 1). Hierdurch wird der Preßling innerhalb der Preßform 10 hin und her bewegt, wodurch die Wandreibung minimiert wird. Die Schwingungsfrequenz liegt vorteilhafterweise im kHz-Bereich, beispielsweise 10 kHz.

Nachdem das im Inneren der Preßform 10 befindliche

Pulver durch den Preßvorgang zu einem Medikamentenkörper kompaktiert worden ist, werden die beiden Preßstempel 14 und 16 aus der Preßform 10 zurückgezogen, so daß der fertig kompaktierte Medikamentenkörper von dem Preßkern 22 abgezogen werden kann.

Bevorzugt ist erfindungsgemäß eine Preßvorrichtung mit einer Vielzahl von Oberstempeln 14 und Unterstempeln 16 vorgesehen, die wie oben beschrieben ausgebildet sind. Eine solche Preßvorrichtung kann beispielsweise als Rundläuferpresse oder Exzenterpresse ausgebildet sein, wodurch ein sehr hoher Ausstoß sichergestellt ist.

Bezugszeichenliste

- 10 Preßform
- 12 Hohlraum
- 14 oberer Preßstempel
- 16 unterer Preßstempel
- 18, 20 Preßfläche
- 22 Preßkern
- 24 Hohlraum
- 26 Stapel aus Piezoelementen
- 30 Spannanker
- 32, 34 Bolzen
- 36, 38 Gewindebolzen

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Inhalationsmedikamentes in Form eines aus mikronisiertem Pulver gepreßten Medikamentenkörpers, von dem bei der Applikation mit Hilfe einer Abtragemittel aufweisenden Dosiereinrichtung lungengängige Inhalationspartikel abgetragen werden, umfassend die folgenden Schritte:

- Einbringen des Pulvers in eine Preßform;
- Pressen des Pulvers;
- Entfernen des Medikamentenkörpers aus der Preßform;

dadurch gekennzeichnet, daß das Pressen mit Hilfe mindestens eines Preßstempels erfolgt, der während des Pressens in Richtung der Preßform in Schwingungen versetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Pressen durch zwei koaxial angeordnete Preßstempel erfolgt, zwischen denen die Preßform angeordnet wird, wobei die beiden Preßstempel in gleichphasige Schwingungen versetzt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Schwingungen eine Frequenz im kHz-Bereich aufweisen.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Schwingungen durch ein Piezoelement erzeugt werden.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Schwingungen im Inneren des Preßstempels erzeugt werden.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Ringtablette gepreßt wird, indem das Pulver in einer runden Preßform axial um einen Kern gepreßt wird.

7. Preßstempel zur Anwendung in einem Verfahren nach zumindest einem der vorstehenden Ansprüche, mit einem im wesentlichen zylindrischen Grundkörper (14, 16), der mit zumindest einem Piezoelement (26) versehen ist, um den Preßstempel in axiale Schwingungen zu versetzen.

8. Preßstempel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Piezoelement scheibenförmig und in

den Preßstempel (14, 16) integriert ist.

9. Preßstempel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Piezoelement (26) durch einen Spananker (30) vorgespannt ist.

10. Preßstempel nach Anspruch 7, 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Preßstempel (14, 16) in Richtung seiner Preßfläche (18, 20) in seinem Querschnitt verjüngt ist.

11. Preßvorrichtung, insbesondere zur Durchführung eines Verfahrens nach einem der vorstehenden Ansprüche 1-6, mit zumindest einem Preßstempel (14, 16) nach einem der Ansprüche 7-10.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß diese mit einer Vielzahl von Ober- und Unterstempeln (14, 16) ausgebildet ist, die jeweils mit einem Piezoelement (26) versehen sind.

13. Medikamentenkörper hergestellt nach einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1-6.

14. Verwendung eines Medikamentenkörpers nach Anspruch 13 zum Abtragen von lungengängigen Inhalationspartikeln.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

